De Ritis 比值（AST/ALT）在儿童噬血细胞综合征预后中的意义

施晓琦，罗南都，黄娇娇，等. De Ritis 比值（AST/ALT）在儿童噬血细胞综合征预后中的意义［J］. 中国全科医学，2023. ［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0879

施晓琦，罗南都，黄娇娇，杜作晨，黄佩，曹秀丽，陈艳*，何志旭*

基金项目：国家自然科学基金项目(82260036)；贵州省科技计划项目(黔科合平台人才-CXTD[2021]010)；省部共建协同创新中心项目（教科技厅函[2020]39 号）；贵州省研究生科研基金项目（黔教合YJSKYJJ[2021]178）

563000 贵州省遵义市，遵义医科大学附属医院小儿内科、贵州省儿童医院小儿内科、遵义医科大学组织损伤修复与再生医学省部共建协同创新中心

*共通讯作者：何志旭，主任医师，博士生导师，E-mail:hzx@gmc.edu.cn；陈艳，主任医师，博士研究生导师， E-mail: cyz600@163.com

【摘要】 **背景** De Ritis 比值是近年来评估急危重症预后的新指标。目前 De Ritis 比值仅报道可用于评估成人噬血细胞综合征的预后，而儿童噬血细胞综合征尚未见相关研究。**目的** 探讨噬血细胞综合征患儿 De Ritis 比值与临床特征的关系及预后意义，为临床早期识别并诊断噬血细胞综合征提供理论依据。**方法** 收集 2013 年 1 月至 2022 年 5 月在我院确诊为噬血细胞综合征的 128 例患儿临床资料，按 De Ritis 比值（血清谷草转氨酶（AST）/谷丙转氨酶（ALT））三分位水平将噬血细胞综合征患儿分为：T1 组（De Ritis 比值≤1.57）、T2 组（De Ritis 比值 1.57 < T2< 3.22）和 T3 组（De Ritis 比值≥3.22），分析 3 组临床特征差异及预后的关系，De Ritis 比值与临床特征的相关性，并采用 Cox 回归分析影响预后不良的危险因素。**结果** T3 组进入 PICU、出现呼吸衰竭及中枢神经系统损害、发生休克的比例，死亡率，肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶、活化部分凝血活酶时间、血清铁蛋白水平明显高于 T1、T2 组，白蛋白、纤维蛋白原水平明显低于 T1、T2 组。治疗方面，T2、T3 组患儿使用血液净化治疗比例明显高于 T1 组。相关性分析显示，De Ritis 比值与中性粒细胞绝对计数、C-反应蛋白、总胆红素、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶、活化部分凝血活酶时间、血清铁蛋白存在正相关；与白蛋白、纤维蛋白原、Ca^{2+}、Na^{+}水平存在负相关。单因素 Cox 回归分析显示进入 PICU、呼吸衰竭、休克、中枢神经系统损害、血小板计数< 100 × 10^{9}/L、Na^{+}≤ 130 mmol/L、白蛋白≤ 30 g/L、肌酸激酶同工酶≥ 40.5 U/L、乳酸脱氢酶 ≥927.5 U/L、活化部分凝血活酶时间≥ 53.95 s、纤维蛋白原 ≤1.45 g/L、血清铁蛋白≥1897 μg/L 是影响患儿预后的危险因素（P < 0.05），多因素 Cox 回归分析显示，呼吸衰竭（HR = 6.41, 95% CI = 2.24，18.30）、白蛋白 ≤ 30 g/L（OR = 3.13, 95% CI = 1.17, 8.41）、纤维蛋白原 ≤1.45 g/L（OR = 5.18, 95% CI = 1.68, 15.9）是影响噬血细胞综合征患儿预后的独立危险因素（P < 0.05）。生存分析显示，T3 组与 T2 组总生存期分别低于 T1 组（P = 0.001；P = 0.038），T3 组与 T2 组总生存期无统计学差异（P > 0.05）。**结论** 噬血细胞综合征患儿的 De Ritis 比值更高其预后不良的发生率更高，且其总生存期更短，患儿预后更差，所以在早期关注 De Ritis 比值变化对噬血细胞综合征患儿预后具有重要临床意义。

【关键词】噬血细胞综合征；儿童；De Ritis 比值；生存；预后

【中图分类号】R725.5; R551.2

Prognostic significance of De Ritis ratio (AST/ALT) in children with hemophagocytic

lymphohistiocytosis

SHI Xiaoqi, LUO Nandu, HUANG Jiaojiao, DU Zuochen, HUANG Pei, CAO Xiuli, CHEN Yan, HE Zhixu**
Department of Pediatrics, The Affiliated Hospital of Zunyi Medical University；Department of Pediatrics, Guizhou Children's Hospital；Collaborative Innovation Center for Tissue Injury Repair and Regenerative Medicine of Zunyi Medical University，Zunyi 563000，Guizhou Province, China
**Co-Corresponding authors：HE Zhixu，Chief Physician，Doctoral supervisor. E-mail：hzx@gmc.edu.cn；CHEN Yan, Chief Physician，Doctoral supervisor. E-mail：cyz600@163.com*

【**Abstract**】 **Background** De Ritis ratio is a new indicator to evaluate the prognosis of severe patients in recent years. At present, De Ritis ratio can only be used to evaluate the prognosis of adult HLH, while there is no relevant study on children HLH. **Objective** To analyze the relationship between De Ritis ratio and clinical features of children with HLH and its prognostic significance, so as to provide a theoretical basis for early clinical identification and diagnosis of HLH. **Method** A total of 218 children HLH patients hospitalized in The Guizhou Children's Hospital from January 2013 to May 2022 were enrolled. Based on the De Ritis ratio (AST/ALT). The subjects were divided into T1 group (De Ritis ratio ≤ 1.57)、T2group (De Ritis ratio 1.57< T2< 3.22) and T3 group (De Ritis ratio ≥3.22). Analyzing the relationship between the difference of clinical characteristics and prognosis of the three groups, the correlation between De Ritis ratio and clinical characteristics and the risk factors affecting poor prognosis through Cox regression. **Results** The T3 group had higher the proportion of PICU, respiratory failure, central nervous system damage and shock, higher mortality, higher CK-MB, LDH, APTT and SF levels and lower ALB and FIB levels than T1 and T2 group. In terms of treatment, the proportion of children who use blood purification in the T2 and T3 groups was significantly higher than that in the T1 group. Correlation analysis showed that the De Ritis ratio was positively correlated with the levels of ANC, CRP, TBIL, CK, CK-MB, LDH, APTT and SF, but was negatively correlated with the levels of ALB, FIB, Ca^{2+} and Na^{+}. Univariate analysis showed that treatment in PICU, respiratory failure, shock, dysfunction of central nervous system, PLT< 100 $\times 10^9$/L, $Na^{+} \leq 130$ mmol/L, ALB ≤ 30 g/L, CK-MB ≥ 40.5 U/L, LDH ≥ 927.5 U/L, APTT ≥ 53.95s, FIB ≤1.45 g/L and SF ≥ 1897 μg/L were the risk factors affecting the prognosis of children (P < 0.05); Multivariate analysis shows that respiratory failure (HR = 6.41, 95% CI = 2.24，18.30), ALB ≤ 30 g/L (OR = 3.13, 95% CI = 1.17, 8.41) and FIB ≤1.45 g/L (OR = 5.18, 95% CI = 1.68, 15.9) were risk factors affecting the prognosis of children (P < 0.05). Survival analysis showed that there was the OS of T3 group and T2 group was lower than that of T1 group (P =0.001; P=0.038), and there was no significant difference between T3 group and T2 group (P >0.05). **Conclusion** Children with high De Ritis ratios who have HLH have a worse prognosis. For the prognosis of HLH children, it is crucial to pay attention to the early changes in the De Ritis ratio.

【Key words】 Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Children; De Ritis ratio; Survival; Prognosis

噬血细胞综合征（Hemophagocytic syndrome，HPS）又称为噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(Hemophagocytic lymphohistiocytosis，HLH)，是由免疫细胞过度活化及大量增殖，并分泌大量炎症细胞因子所引起的致命性炎症反应综合征[1]。HLH 起病急、进展快，极易发生多器官功能衰竭（Multiple organ dysfunction，MODS），且重型 HLH 患儿死亡率可高达 60%[2]。因此，寻找有效的早期可识别的指标对改善 HLH 患儿预后具有重要临床意义。

血清转氨酶水平升高是 HLH 早期重要的临床指标改变之一，当患儿出现发热、血细胞减少伴肝功能异常时应考虑 HLH 的可能[3-6]。大多数研究显示在“新型冠状病毒性肺炎（COVID-19）”“急性肾损伤”等疾病的预后中 De Ritis 比值（血清谷草转氨酶（AST）和谷丙转氨酶（ALT）的比值）有着重要的临床指导作用[7, 8]，而在儿童 HLH 中，有关 De Ritis 比值相关研究尚未见报道。因此，本研究通过探讨在儿童 HLH 中 De Ritis 比值与临床特征的关系及预后意义，以期为儿童 HLH 的早期诊断提供可靠理论依据。

1 对象和方法

1.1 病例资料

选取 2013 年 1 月至 2022 年 5 月遵义医科大学附属医院 128 例确诊为 HLH 的住院患儿作为研究对象，对其临床资料进行回顾性分析。纳入标准：1.符合 2004 年国际组织细胞协会公布的 HLH 诊断标准[6]；2.发病年龄≤14 岁；3.临床资料完整。排除标准：1. 不符合 HLH-2004 诊断标准；2. 发病年龄＞14 岁；3.临床资料缺失。本研究获得医院伦理委员会同意并备案（KLL-2022-617）。

1.2 资料收集

收集 HLH 患儿临床资料，包括一般资料（年龄、性别、病因、居住环境、进入 PICU、治疗方式等），临床症状、体征，实验室检查（白细胞计数、中性粒细胞绝对计数、血红蛋白、乳酸脱氢酶、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、血清铁蛋白、纤维蛋白原、白蛋白等）。

1.3 病例分组

128 例 HLH 患儿的中位 De Ritis 比值为 2.11（0.25-9.61），按三分位水平分为 3 组（T1 组: De Ritis 比值≤1.57, T2 组: De Ritis 比值 1.57-3.22, T3 组: De Ritis 比值≥3.22）；根据性别分为男、女；年龄分为≤1 岁和＞1 岁；居住环境分为农村、城市；起病时间分为≤7 天和＞7 天；病因分为原发性、EBV 病毒感染、非 EBV 病毒感染及不明原因性；治疗分为血液净化组（化疗+单膜血浆置换疗法（PE）/连续性肾脏代替治疗（CRRT）和非血液净化组（Non-PE/CRRT）。

1.4 治疗情况

在 128 例患儿中，75 例（58.59%）单纯化疗 HLH-94/HLH-2004 方案；37 例（28.90%）化疗+ PE/ CRRT 治疗。16 例（12.5%）行抗感染等支持治疗。

1.5 病例随访

采取门诊随访和电话随访形式。随访开始时间为患儿出院时间，截止日期定为 2022 年 6 月 1 日或失访时间。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 18.0、GraphPad prism 8.0 软件进行分析。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{X}$±S)描述，组间采用单因素方差分析；非正态分布以中位数和四分位间距[M(Q1,Q3)]描述，组间采用 Kruskal-Wallis 检验。计数资料以 n(%)描述，组间对比采用 $\chi2$ 检验。采用 Spearman 相关分析 De Ritis 值与临床指标的相关性。绘制受试者工作特征曲线（Receiver operating characteristic，ROC）选取最佳截断值。使用 Kaplan-Meier 曲线明确患者累计生存率与随访时间的关系。通过 Cox 回归模型分析影响患儿预后的独立危险因素，组间以 Log-rank 检验进行比较。P＜0.05 示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

本研究共纳入 128 例患儿，其中 T1 组、T2 组、T3 组分别为 43 例（33.59%）、42 例（32.81%）、43 例（33.59%），差异无统计学意义（P>0.05）。中位年龄 T1 组为 72（3-168）个月，T2 组为 25（3-144）个月，T3 组为 27（3-156）个月。年龄大于 1 岁的患儿 T1、T2 及 T3 组分别为 39 例（90.7%）、30 例（71.43%）、31 例（72.1%），差异无统计学意义（P>0.05）。T2 组男性患儿（71.43%）显著高于 T1、T3 组（46.51%；48.84%）；进入 PICU 患儿 T2、T3 组（71.43%；83.72%）显著高于 T1 组（37.21%）；T2、T3 组死亡率（33.33%；44.19%）显著高于 T1 组（13.95%）；治疗方面，T2、T3 组（38.10%；34.88%）患儿使用血液净化治疗比例明显高于 T1 组（13.95%），差异均具有统计学意义（P<0.05）。起病原因、发病时间以及居住环境差异无统计学意义（P>0.05），见表 1。

2.2 临床特征比较

3 组患儿发热率均为 100%。发生呼吸衰竭率，T3 组（52.38%）高于 T1、T2 组（20.93%；45.24%）；

发生中枢神经系统损害率，T2、T3 组（30.95%；33.33%）高于 T1 组（13.95%）；发生休克率，T3 组（41.86%）高于 T1、T2 组（18.60%；21.43%），差异均具有统计学意义（$P < 0.05$）。肝脾肿大、真菌感染、弥散性血管内凝血、急性呼吸窘迫综合征、肺炎、胃肠道出血、肺出血、多器官功能损害数差异均无统计学意义（$P > 0.05$），见表 2。

表 1　三组一般资料比较

Table 1　Comparison of general data among the three groups

项目 n (%)	T1 组(n = 43)	T2 组 (n = 42)	T3 组 (n = 43)	χ^2	*P*
年龄（岁）				5.995	0.050
≤1	4(9.30)	12(28.57)	12(27.90)		
>1	39(90.7)	30(71.43)	31(72.10)		
性别				6.496	**0.039**
男性	20(46.51)	30(71.43)	21(48.84)		
女性	23(53.49)	12(28.57)	22(51.16)		
居住环境				2.271	0.257
农村	34(90.90)	29(66.66)	36(77.63)		
城市	9(9.09)	13(33.33)	7(22.36)		
起病时间(天)				2.825	0.244
≤7	32(0.00)	32(0.00)	29(5.26)		
＞7	11(100)	10(100)	14(94.73)		
PICU				21.676	**0.000**
是	16(37.21)	30(71.43)	36(83.72)		
否	27(62.79)	12(28.57)	7(16.28)		
病因					
原发性	0(0.00)	0(0.00)	2(4.65)	4.016	0.134
EBV 病毒感染	21(48.84)	22(52.38)	24(55.81)	0.420	0.811
非 EBV 病毒感染	17(39.53)	18(42.86)	14(32.56)	0.997	0.607
不明原因	5(11.63)	2(4.76)	3(6.98)	1.454	0.483
死亡				9.518	**0.009**
是	6(13.95)	14(33.33)	19(44.19)		
否	37(86.04)	28(66.66)	24(55.81)		
治疗方式				7.152	**0.028**
Non-PE/CRRT	37(86.04)	26(61.90)	28(65.12)		
化疗+PE/CRRT	6(13.95)	16(38.10)	15(34.88)		

注: PICU=儿童重症监护室；PE=单膜血浆置换疗法；CRRT=连续性肾脏代替治疗

表 2　不同 De Ritis 比值的临床特征比较

Table 2　Comparison of clinical characteristics among the three groups

项目 n (%)	T1 组(n = 43)	T2 组(n=42)	T3 组(n=43)	χ^2	*P*
发热	43 (100)	42 (100)	43(100)		
肝脏肿大	28(65.12)	31(73.81)	22(51.16)	4.784	0.091
脾脏肿大	36(83.72)	29(69.05)	35(81.40)	3.082	0.214
真菌感染	10(23.25)	12(28.57)	4(9.30)	5.22	0.074

弥散性血管内凝血	7(16.28)	11(26.19)	12(27.90)	1.884	0.390
呼吸衰竭	9(20.93)	19(45.24)	22(52.38)	9.257	**0.010**
中枢神经系统损害	6(13.95)	13(30.95)	14(33.33)	7.830	**0.020**
急性呼吸窘迫综合征	4(9.30)	3(7.14)	2(4.65)	0.713	0.700
肺炎	27(62.79)	36(85.71)	32(74.42)	5.836	0.054
休克	8(18.60)	9(21.43)	18(41.86)	6.954	**0.031**
胃肠道出血	5(11.63)	7(16.67)	10(23.26)	2.054	0.358
肺出血	3(7.0)	6(14.29)	6(13.95)	1.410	0.494
多器官功能损害数				4.683	0.096
≥3	15(34.88)	20(66.67)	18(41.86)		
<3	28(65.12)	22(52.38)	25(58.14)		

2.3　实验室指标比较

T3 组患儿肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶、活化部分凝血活酶时间和血清铁蛋白水平高于 T1、T2 组；白蛋白、纤维蛋白原水平低于 T1、T2 组，差异具有统计学意义（P＜0.05）。白细胞计数、中性粒细胞绝对计数、血红蛋白、血小板计数、K^+、Ca^{2+}、总胆红素、甘油三酯、肌酐、血清尿素氮、血浆凝血酶原时间、免疫球蛋白 G、免疫球蛋白 A、免疫球蛋白 M、免疫球蛋白 E、白介素-2、白介素-4、白介素-6、白介素-10、肿瘤坏死因子-α、干扰素-γ 水平差异均无统计学意义（P＞0.05），见表 3。

表 3　不同 De Ritis 比值的实验室比较

Table 3　Comparison of laboratory indexes among the three groups

指标	T1 组(n=43)	T2 组(n=42)	T3 组(n=43)	*P*
De Ritis 比值	0.99(0.68-1.30)	2.11(1.84-2.69)	4.39(3.95-5.59)	**0.000**
谷丙转氨酶（U/L)	272(113-453)	76.5(31.75-327)	109(44-318)	**0.002**
谷草转氨酶 (U/L)	207(94-445)	147(69-573.25)	463(214-1687)	**0.001**
白细胞计数 (×10^9/L)	1.78(1.05-5.35)	2.13(1.16-4.71)	2.25(1.45-3.73)	0.829
中性粒细胞绝对计数 (×10^9/L)	0.58(0.33-1.17)	0.67(0.31-2.30)	0.92(0.38-1.81)	0.349
血红蛋白 (g/L)	90.16±22.43	92.64±17.89	88.95±18.24	0.679
血小板计数 (×10^9/L)	52(30-99)	51.5(21-99)	58(28-82)	0.880
K^+（mmol/L)	4.19±0.67	4.19±0.56	4.15±0.84	0.949
Ca^{2+}（mmol/L)	2.08(1.92-2.23)	2.04(1.91-2.19)	2.02(1.75-2.16)	0.096
Na^+ (mmol/L)	134.87±4.63	132.14±3.74	132.54±5.24	**0.014**
总胆红素 (μmol/L)	12.1(8.6-27.0)	12.65(6.73-31.88)	29.8(8.5-56.6)	0.137
甘油三酯 (mmol/l)	2.7(2.0-4.01)	3.45(2.44-4.66)	3.36(2.02-4.13)	0.203
白蛋白 (g/L)	32.34±5.35	30.13±5.58	28.30±5.40	**0.003**
肌酸激酶同工酶 (U/L)	26(16-44)	34.5(22.75-45.25)	44(30-90)	**0.004**
乳酸脱氢酶 (U/L)	810(521-1339)	973(826.25-1472.25)	2017(1281-4496)	**0.000**
肌酐 (μmol/L)	37(28-54)	34(27.25-41.5)	36(28-59)	0.376
血清尿素氮 (mmol/L)	3.84(2.79-5.34)	3.90(2.84-5.70)	4.36(3.07-8.38)	0.442
血浆凝血酶原时间 (s)	12.2(11.2-15.0)	13.3(11.28-15.95)	15.4(11.3-20.5)	0.218
活化部分凝血活酶时间 (s)	39.4(34.9-51.5)	41.8(35.08-52.5)	55.2(43.2-85.9)	**0.000**

纤维蛋白原（g/L)	1.56(1.18-2.10)	1.30(0.88-1.92)	1.06(0.73-1.52)	**0.032**
血清铁蛋白（μg/L)	1500(956.2-6179)	4795.25(1798.23-11609.18)	5623.7(1900-24134)	**0.001**
免疫球蛋白 G (mg/L)	8.27(5.56-12.38)	7.99(5.65-12.35)	7.92(5.12-11.55)	0.774
免疫球蛋白 A (mg/L)	1.01(0.34-1.43)	0.79(0.44-1.80)	0.74(0.32-1.20)	0.722
免疫球蛋白 M (mg/L)	0.85(0.44-1.39)	0.84(0.51-1.19)	0.57(0.32-1.24)	0.217
免疫球蛋白 E (mg/L)	33.9(11.4-103.5)	97(38.6-201)	79.65(13.13-162.5)	0.064
白介素-2 (ng/ml)	0.98(0.39-1.58)	1.34(0.3-2.12)	1.16(0.88-1.60)	0.595
白介素-4 (ng/ml)	0.66(0.11-1.70)	0.95(0.14-1.72)	1.0(0.28-1.27)	0.964
白介素-6 (ng/ml)	16.33(5.83-55.20)	56.93(5.07-178.40)	56.2(18.08-146.42)	0.224
白介素-10 (ng/ml)	77.18(8.75-429.47)	226.81(48.70-513.05)	162.21(23.40-1035.63)	0.614
肿瘤坏死因子-α (ng/ml)	0.18(0.08-1.24)	0.37(0-1.17)	0.62(0.21-1.66)	0.302
干扰素-γ (ng/ml)	3.6(0.46-179.81)	20.3(0.47-550.79)	66.53(4.37-467.12)	0.422

2.4　De Ritis 比值与实验室指标相关性分析

通过相关性分析显示，De Ritis 比值与中性粒细胞绝对计数、C-反应蛋白、总胆红素、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶、活化部分凝血活酶时间、血清铁蛋白存在明显的正相关；与白蛋白、纤维蛋白原、Ca^{2+}、Na^{+}存在负相关，差异具有统计学意义（*P*＜0.05），见表 4。

表 4　De Ritis 比值与实验室指标的相关性分析

Table 4　Spearman correlations analysis between De-Ritis ratio and other parameters

指标		白细胞计数	中性粒细胞绝对计数	血红蛋白	血小板计数	C-反应蛋白	总胆红素	甘油三酯	白蛋白	肌酸激酶
De Ritis	r	0.039	0.182	-0.024	-0.034	0.419	0.182	0.109	-0.352	0.350
比值	*P*	0.665	**0.040**	0.790	0.706	**0.000**	**0.040**	0.220	**0.000**	**0.000**

指标	肌酸激酶同工酶	乳酸脱氢酶	血浆凝血酶原时间	活化部分凝血活酶时间	纤维蛋白原	血清铁蛋白	淋巴细胞百分比	Ca2+	Na+
De Ritis	0.310	0.474	0.131	0.316	-0.179	0.311	-0.07	-0.259	-0.244
比值	**0.000**	**0.000**	0.141	**0.000**	**0.043**	**0.000**	0.429	**0.003**	**0.006**

2.5　基于 De Ritis 比值绘制预后生存曲线

将不符合正态分布的计量资料（纤维蛋白原、C-反应蛋白、肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶、活化部分凝血活酶时间、血清铁蛋白）采用 ROC 曲线选取最佳截断值，分别为 1.45、82.08、40.5、927.5、53.95、1897，曲线下面积分别为 0.715、0.56、0.666、0.605、0.724、0.648，见表 5、图 1。

单因素 Cox 回归结果显示，进入 PICU、呼吸衰竭、发生休克、中枢神经系统损害、血小板计数 ＜ 100×10^{9}/L、Na^{+} ≤130 mmol/L、白蛋白 ≤30 g/L、肌酸激酶同工酶 ≥ 40.4 U/L、乳酸脱氢酶 ≥ 927.5 U/L、活化部分凝血活酶时间 ≥ 53.95 s、纤维蛋白原 ≤ 1.45 g/L、血清铁蛋白 ≥ 1897 μg/L 是影响患儿预后的危险因素（*P* < 0.05）。多因素 Cox 回归结果显示，呼吸衰竭（HR = 6.41, 95% CI = 2.24，18.30）、白蛋白 ≤ 30 g/L

（OR = 3.13, 95% CI = 1.17, 8.41）、纤维蛋白原 ≤1.45 g/L（OR = 5.18, 95% CI = 1.68, 15.9）是影响 HLH 患儿预后的独立危险因素，见表 6。进一步生存分析显示，T3 组与 T2 组患儿的总生存期分别较 T1 组显著缩短（$P = 0.001$；$P = 0.038$），而 T2 组与 T3 组患儿总生存期无统计学差异（$P = 0.176$），见图 2。

表 5　通过 ROC 曲线选取最佳截断值

Table 5　Determine the best truncation value for characters by ROC curve

指标	AUC	特异度	敏感度	约登指数	截断值
纤维蛋白原	0.715	0.562	0.821	0.383	1.45
C-反应蛋白	0.56	0.876	0.256	0.132	82.08
肌酸激酶同工酶	0.666	0.697	0.615	0.312	40.5
乳酸脱氢酶	0.605	0.449	0.769	0.218	927.5
活化部分凝血活酶时间	0.724	0.798	0.59	0.388	53.95
血清铁蛋白	0.648	0.472	0.897	0.369	1897

表 6　单因素和多因素生存分析

Table 6　Univariate and Multivariate Survival Analysis

项目	单因素		多因素	
	HR (95%CI)	*P*	HR (95%CI)	*P*
男性	1.34 (0.70-2.56)	0.375		
年龄≤ 1 岁	1.81 (0.83-3.94	0.136		
PICU	4.88 (1.91-12.50)	**0.001**		
呼吸衰竭	5.40 (2.68-10.90)	**0.000**	6.41 (2.24-18.30)	**0.001**
休克	7.03 (3.64-13.57)	**0.000**		
中枢神经系统损害	4.48 (2.37-8.46)	**0.000**		
肝脏肿大	0.77 (0.41-1.46)	0.428		
脾脏肿大	1.67 (0.70-3.99)	0.248		
淋巴结肿大	0.64 (0.34-1.20)	0.164		
化疗+PE/CRRT	0.552(0.25-1.20)	0.135		
血小板计数< $100×10^9$/L	3.74 (1.15-12.17)	**0.028**		
C-反应蛋白 ≥ 82.08 mg/L	1.97 (0.96-4.05)	0.066		
Na^+ ≤ 130 mmol/L	2.67 (1.15-5.06)	**0.003**		
白蛋白 ≤ 30 g/L	5.09 (2.34-11.10)	**0.000**	3.13 (1.17-8.41)	**0.023**
肌酸激酶同工酶 ≥ 40.5 U/L	3.19 (1.67-6.11)	**0.000**		
乳酸脱氢酶≥ 927.5 U/L	1.23 (2.60-5.47)	**0.012**		
活化部分凝血活酶时间≥ 53.95 s	4.58 (2.41-8.69)	**0.001**		
纤维蛋白原 ≤ 1.45 g/L	2.15 (4.87-11.05)	**0.000**	5.18 (1.68-15.90)	**0.004**
血清铁蛋白 ≥ 1897 μg/L	6.13 (2.18-17.27)	**0.001**		

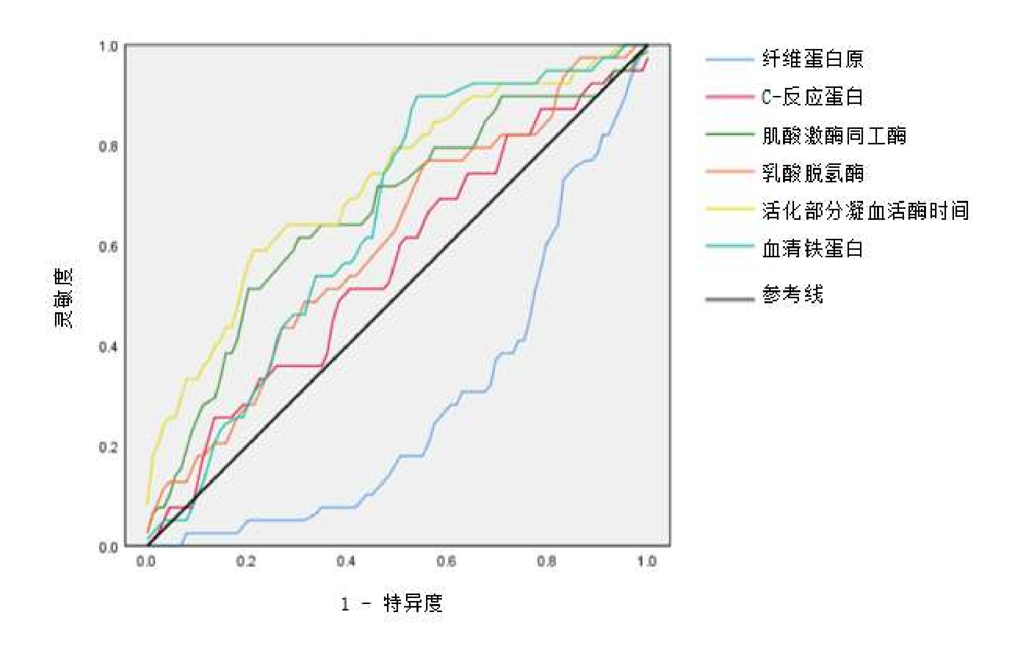


图 1　ROC 曲线下选取最佳截断值

Figure 1　ROC curve of the best cut-off value of difference indexs

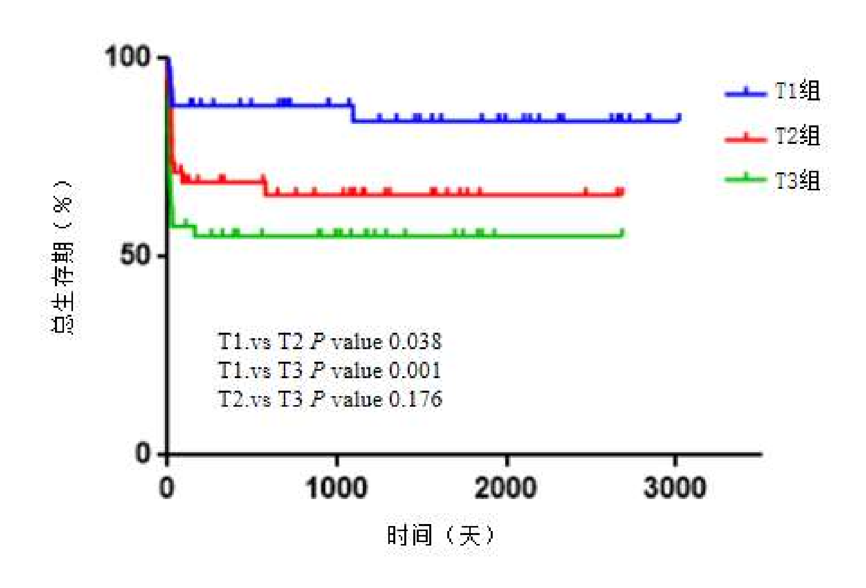


图 2　3 组 HLH 患儿 De Ritis 比值的生存差异

Figure 2　Survival curve of the three groups

3　讨论

HLH 是一种以免疫激活失控和细胞因子风暴为特点的急危重症[9]，儿童较成人多见，多数 HLH 患儿病情进展迅速，且预后不良[1]。早期识别可能会导致儿童 HLH 预后不良的相关因素对改善患儿预后具有重要意义。De Ritis 比值，也称为血清 AST 和 ALT 的比值，最初由 De Ritis 提出，认为其升高可能与肝损害相关性疾病的预后相关[10]。近年来 De Ritis 比值已逐渐成为危重疾病和恶性肿瘤预后判断的重要指标，如急性心肌梗死、COVID-19 和血液系统恶性肿瘤等[10-13]。而目前仅 1 篇文献报道 De Ritis 比值与肿瘤相关 HLH 的预后密切相关[14]，但尚未在儿童 HLH 中报道。因此，分析 De Ritis 比值在儿童 HLH 预后中的意义可能对改善患儿预后具有重要临床价值。

本研究显示，随着 De Ritis 比值的增高，其死亡率也逐渐升高，提示在儿童 HLH 中 De Ritis 比值越高发生 HLH 预后不良的风险可能更高，这与成人 HLH 报道结果一致[14]。有研究指出，儿童 HLH 常因快速进展的脓毒性休克样表现、呼吸衰竭和中枢神经系统损害等并发症紧急入院或收住 PICU，如不及时治疗，死亡率极高[15]。本研究结果显示，随着 De Ritis 比值升高，患儿发生休克、呼吸衰竭、中枢神经系统损害的比例也升高，同时，进入 PICU 治疗的比例也更高，提示 De Ritis 比值高的患儿可能更易发生多器官功能衰竭及休克，进而加速疾病进展。

本研究还发现，T2、T3 组患儿使用血液净化治疗比例明显高于 T1 组，其死亡率分别低于 T1 组，但差异暂无统计学意义，考虑研究病例数不足，需扩大样本继续分析。结合本团队前期研究证实，早期使用 CRRT 或 PE+CRRT 治疗重症 HLH 患儿能显著提高患儿生存时间，改善器官衰竭情况[5, 16]，提示早期使用血液净化治疗可能对改善 De Ritis 比值升高的 HLH 患儿预后具有重要意义。进一步行组间生存分析显示：T2 组、T3 组患儿的总生存期分别显著短于 T1 组（P =0.038、P = 0.001），提示 De Ritis 比值增高与 HLH 患儿的总生存期呈负相关，说明 De Ritis 比值增高的患儿预后不良风险更高，与 COVID-19、心血管等危重疾病中应用 De Ritis 比值评估其预后的结果类似[7, 12]。

HLH 患儿以血细胞减少和血清铁蛋白水平升高为主要特征，同时伴有乳酸脱氢酶、肌酸激酶同工酶和转氨酶升高及白蛋白降低、水电解质紊乱等异常[3]。本研究结果显示，患儿肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶、活化部分凝血活酶时间及血清铁蛋白水平 T3 组明显高于 T1、T2 组，而白蛋白、纤维蛋白原水平低于 T1、T2 组；相关性分析发现，De Ritis 比值与中性粒细胞绝对计数、总胆红素、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶、活化部分凝血活酶时间、血清铁蛋白存在正相关；与白蛋白、纤维蛋白原、Ca^{2+}、Na^{+}水平存在负相关，与 Yin 等人报道的一致[14]，提示以上实验室指标的异常可能与 HLH 患儿 De Ritis 比值升高相关。因此，在 HLH 临床诊疗中 De Ritis 比值升高的患儿需早期关注乳酸脱氢酶、血清铁蛋白、白蛋白、纤维蛋白原等实验室指标的变化。

研究发现，年龄、多器官功能损害、血浆凝血酶原时间等临床症状及实验室指标是 HLH 患儿预后不良的危险因素[5]。本研究结果显示纤维蛋白原≤1.45g/L 及白蛋白≤30g/L、合并呼吸衰竭是 HLH 患儿预后不良的独立危险因素。Signoff 等人证实，低纤维蛋白原水平者更易并发 HLH，且纤维蛋白原水平的降低（＜2g/L）与患者的高死亡率有关[17, 18]。Gao WB 等人研究也发现，HLH 患者白蛋白水平较正常人严重降低[19]。同时也有研究表明，重症 HLH 患儿更易发生呼吸衰竭[20, 21]，与本研究结果相似。故在儿童 HLH 中，高 De Ritis 比值患儿需早期关注纤维蛋白原、白蛋白水平及是否发生呼吸衰竭，并采取相应治疗措施进行早期干预可能会减缓或阻止病情的进一步进展。

总之，在儿童 HLH 中，当 De Ritis 比值增高时需警惕患儿可能出现呼吸衰竭、中枢神经系统损害、休克等临床表现及存在预后不良的风险。因此，在临床诊疗工作中监测 HLH 患儿转氨酶水平、纤维蛋白原水平变化，减少呼吸衰竭等并发症的发生对改善 HLH 患儿的预后具有重要临床指导意义。

作者贡献：施晓琦进行文章的构思与设计、数据管理、统计学处理、结果的分析与解释、论文撰写；罗南都、黄娇娇、曹秀丽进行数据收集、整理；杜作晨、黄佩进行研究的实施和可行性分析；陈艳、何志旭进行文章的修订，负责文章的质量控制及审校，监督管理。

本文无任何利益冲突。

参考文献

[1] MCCLAIN K L, BIGENWALD C, COLLIN M, et al. Histiocytic disorders [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 73. DOI: 10.1038/s41572-021-00307-9.

[2] FILIPOVICH A H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009: 127-31. DOI: 10.1182/asheducation-2009.1.127.

[3] CHEN T Y, HSU M H, KUO H C, et al. Outcome analysis of pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. J Formos Med Assoc, 2021, 120(1 Pt 1): 172-9. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.03.025.

[4] 中国医师协会血液科医师分会，中华医学会儿科学分会血液学组，噬血细胞综合征中国专家联盟. 中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022 年版) [J]. 中华医学杂志, 2022, 102(20): 1492-9. DOI: 10.19367/j.cn

ki.2096-8388.2020.07.007
[5] 蒋学琴，黄娇娇，黄成双，et al. 儿童重型噬血细胞综合征的临床特征及预后相关因素分析 [J]. 中华医学杂志，2022，102(28): 2181-8. DOI: 10.19367/j.cnki.2096-8388.2020.07.007
[6] HENTER J I, HORNE A, ARICO M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2): 124-31. DOI: 10.1002/pbc.21039.
[7] ZINELLU A, ARRU F, DE VITO A, et al. The De Ritis ratio as prognostic biomarker of in-hospital mortality in COVID-19 patients [J]. Eur J Clin Invest, 2021, 51(1): e13427. DOI: 10.1111/eci.13427.
[8] PARK J Y, YU J, HONG J H, et al. Elevated De Ritis Ratio as a Predictor for Acute Kidney Injury after Radical Retropubic Prostatectomy [J]. J Pers Med, 2021, 11(9). DOI: 10.3390/jpm11090836.
[9] CARTER S J, TATTERSALL R S, RAMANAN A V. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment [J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58(1): 5-17. DOI: 10.1093/rheumatology/key006.
[10] DE RITIS F, MALLUCCI L, COLTORTI M, et al. Anicteric virus hepatitis in a closed environment as shown by serum transaminase activity [J]. Bull World Health Organ, 1959, 20: 589-602.
[11] KANG M, YU J, SUNG H H, et al. Prognostic impact of the pretreatment aspartate transaminase/alanine transaminase ratio in patients treated with first-line systemic tyrosine kinase inhibitor therapy for metastatic renal cell carcinoma [J]. Int J Urol, 2018, 25(6): 596-603. DOI: 10.1111/iju.13574.
[12] STEININGER M, WINTER M P, REIBERGER T, et al. De-Ritis Ratio Improves Long-Term Risk Prediction after Acute Myocardial Infarction [J]. J Clin Med, 2018, 7(12). DOI: 10.3390/jcm7120474.
[13] KLIMEK V M, DOLEZAL E K, SMITH L, et al. Phase I trial of sodium salicylate in patients with myelodysplastic syndromes and acute myelogenous leukemia [J]. Leuk Res, 2012, 36(5): 570-4. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.10.023.
[14] YIN G, MAN C, LIAO S, et al. The Prognosis Role of AST/ALT (De Ritis) Ratio in Patients with Adult Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020: 5719751. DOI: 10.1155/2020/5719751.
[15] LI X, YAN H, XIAO Z, et al. Diagnostic Time Lag of Pediatric Haemophagocytic Lymphohistiocytosis and Patient Characteristics: A Retrospective Cohort Study [J]. Front Pediatr, 2021, 9: 692849. DOI: 10.3389/fped.2021.692849.
[16] HUANG P, HUANG C, XU H, et al. Early Use of Blood Purification in Severe Epstein-Barr Virus-Associated Hemophagocytic Syndrome [J]. Pediatrics, 2020, 145(6). DOI: 10.1542/peds.2019-3197.
[17] SIGNOFF J K, FITZGERALD J C, TEACHEY D T, et al. Hypofibrinogenemia Is Associated With Poor Outcome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis/Macrophage Activation Syndrome in Pediatric Severe Sepsis [J]. Pediatr Crit Care Med, 2018, 19(5): 397-405. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001507.
[18] VALADE S, JOLY B S, VEYRADIER A, et al. Coagulation disorders in patients with severe hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. PLoS One, 2021, 16(8): e0251216. DOI: 10.1371/journal.pone.0251216.
[19] GAO W B, SHI M J, ZHANG H Y, et al. [Relationship between marked hyperferritinemia and hemophagocytic lymphohistiocytosis] [J]. Beijing da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Peking University Health sciences, 2021, 53(5): 921-7. DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2021.05.018.
[20] ELALFY M S, RAGAB I A, ABDELAAL N M, et al. Study of the diagnostic criteria for hemophagocytic lymphohistiocytosis in neonatal and pediatric patients with severe sepsis or septic shock [J]. Pediatr Hematol Oncol, 2021, 38(5): 486-96. DOI: 10.1080/08880018.2021.1887983.
[21] GLOUDE N J, DANDOY C E, DAVIES S M, et al. Thinking Beyond HLH: Clinical Features of Patients with Concurrent Presentation of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Thrombotic Microangiopathy [J]. J Clin Immunol, 2020, 40(5): 699-707. DOI: 10.1007/s10875-020-00789-4.